

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT İSKEMİK İNMEDE SERUM VASPIN VE VİSFATİN
MOLEKÜL DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Hasan Selçuk CURA**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Serpil BULUT**

**ELAZIĞ
2012**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Bülent MÜNGEN

Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr.Serpil BULUT

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Bülent MÜNGEN

Prof. Dr.Serpil BULUT

Prof. Dr. M. Said BERİLGEN

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nöroloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimin süresince bilgi deneyimleriyle bana destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Serpil BULUT'a, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Bülent MÜNGEN'e, Prof. Dr. M.Said BERİLGEN'e ve Yard. Doç. Dr. Caner Feyzi DEMİR'e en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin laboratuvar çalışmaları aşamasında büyük katkıları olan Prof. Dr. Nevin İLHAN'a, istatistik aşamasında bilgilerinden faydalandığım Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA'ya;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, özveriyle çalışan, Nöroloji kliniği asistanlarına, hemşirelerine ve emektar personeline; tez çalışmalarım süresince desteğini esirgemeyen Arş. Gör. Dr. Hasan Hüseyin ÖZDEMİR'e bana her zaman destek olan aileme ve emeğini asla ödeyemeyeceğim eşime teşekkür ederim.

ÖZET

Serebrovasküler olay, vasküler nedenlere bağlı fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulgularla karakterize klinik bir durumdur. İnme tedavi ve profilaksisindeki gelişmelere rağmen, inme nedenli ölümler halen birçok ülkede 3. sırada yer almaktadır. İnme risk faktörleri arasında yaş, cins, ırk, aile öyküsü gibi değiştirilemeyen faktörler olmakla birlikte hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp hastalıkları, hiperlipidemi ve obezite gibi değiştirilebilen faktörler bulunmaktadır. İnmenin patogenezinde ateroskleroz ön planda rol almaktadır.

Aterogenez ve ateroskleroz oluşumunda inflamasyon önemli bir yer tutmaktadır. Vaspin ve visfatin ise son zamanlarda tanımlanan, obezite ve diabet ile ilişkisi olan, ayrıca proinflamatuvar özellik gösteren yeni bir adipokindir. Bu çalışmada, Vaspin ve visfatinin inmeyle ve inmenin diğer risk faktörleriyle arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya 28 erkek 22 kadın olmak üzere toplam 50 inmeli hasta ve 25 erkek, 25 kadın olmak üzere toplam 50 sağlıklı kişi alındı. Hasta grubunda akut dönemde (ilk 48 saat) kanları alınarak serumda vaspin ve visfatin düzeylerine bakıldı. Kontrol grubunda da serum vaspin ve visfatin düzeyi çalışıldı.

Vaspin ve Visfatinin, lipit parametreleri, cinsiyet, karotis ve vertebral arter stenoz derecesi ile ilişkisi değerlendirildi.

Vaspin düzeyleri hasta grubunda ($164,73 \pm 153,76$ ng/mL) kontrol grubuna ($116,21 \pm 34,60$ ng/mL) göre yüksek bulundu ($p < 0.05$). Visfatin düzeyleri hasta grubunda ($5,18 \pm 9,16$ ng/mL) kontrol grubuna ($1,97 \pm 0,96$ ng/mL) göre yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Vaspin ve visfatin düzeyinin serebrovasküler olaylarda ve özellikle akut dönemde artması, Vaspin ve visfatinin proinflamatuvar etkisinin dışında başka etkilerinin de olabileceğini düşündürmektedir. Tanısal anlamda olumlu etkileri olabileceğini söyleyebilmek için ise daha fazla ve geniş klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelime: Vaspin, Visfatin, İnme

ABSTRACT

SERUM VASPIN AND VISFATIN LEVELS IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

Cerebrovascular event is a clinical status characterized with the symptoms and findings of focal cerebral function loss associated with vascular reasons. Despite the improvements in stroke treatment and prophylaxis, stroke-related deaths are still the third cause of deaths in many countries. Among the risk factors of stroke, there are irreversible factors such as age, gender, race and family history as well as reversible ones such as hypertension, diabetes mellitus, heart diseases, hyperlipidemia and obesity. Atherosclerosis is in the forefront of stroke pathogenesis. Inflammation plays a significant role in atherogenesis and atherosclerosis development. Visfatin and vaspin are recently found adipokin which has a relationship with obesity and diabetes and shows a proinflammatory effect. In this study, investigation of the relationships between visfatin, vaspin and stroke, and other risk factors of stroke was aimed.

Twentyeight male and 22 female (50 patients in total) with stroke and 25 male and 25 female (50 subjects in total) healthy subjects were included in the study.

Relationship between visfatin, vaspin and lipid parameters, sex, grade of carotid and vertebral artery stenosis was assessed. During the acute period in patients group (the first 48 hours) the serum visfatin and vaspin levels were measured. Also control group serum visfatin and vaspin levels were measured.

Visfatin levels were higher in patient group ($5,18 \pm 9,16$ ng/mL) than control group ($1,97 \pm 0,96$ ng/mL) ($p < 0.05$). Vaspin levels were higher in patient group ($164,73 \pm 153,76$ ng/mL) than control group ($116,21 \pm 34,60$ ng/mL) ($p < 0.05$).

It is assumed that visfatin and vaspin has other effects besides proinflammatory ones because of the fact that visfatin and vaspin levels increase in cerebrovascular events, especially in acute periods. Moreover, in our opinion further and more comprehensive studies should be performed to mention positive effects of visfatin and vaspin.

Key Words: Vaspin, Visfatin, Stroke

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Serebrovasküler Hastalıklar	2
1.1.1. Tanım	2
1.2. İskemik İnme	2
1.2.1. Tanım	2
1.2.2. Epidemiyoloji	2
1.2.3. Fiziopatoloji	3
1.2.4. Sınıflandırma	9
1.2.4.1. Aterosklerotik İnfarkt (Büyük Damar Hastalığı)	9
1.2.4.2. Kardiyoembolik Enfarkt	10
1.2.4.3. Laküner infarktlar	10
1.2.4.4. Diğer Belirlenen Etyolojiler	10
1.2.4.5. Sebebi Belirlenemeyenler	10
1.2.4.6. İnmenin Risk Faktörleri	11
1.2.4.7. Değiştirilemeyen risk faktörleri	11
1.2.4.8. Değiştirilebilen Risk Faktörleri	11
1.2.4.9. Lezyon patalojisi lokalizasyonu ve oluş mekanizmasına göre sınıflama	14
1.2.5. Klinik	15
1.2.5.1. Karotis Alanı İnfarktı	16
1.2.5.2. Orta Serebral Arter (OSA) Tıkanması	16
1.2.5.3. Anterior Serebral Arter (ASA) Tıkanması	17
1.2.5.4. Posterior Serebral Arter (PSA) Tıkanması	17

1.2.5.5. Serebellar Arter Tıkanmaları	18
1.2.5.6. Baziller Arter Tıkanmaları	18
1.2.6. Vaspin	19
1.2.7. Visfatin	19
2. GEREÇ VE YÖNTEM	22
2.1. İstatistiksel Analizler	23
3. BULGULAR	24
4. TARTIŞMA	29
5. KAYNAKLAR	35
6. ÖZGEÇMİŞ	43

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. İskemik inmede inflamasyonun etki mekanizmaları .	8
Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda serum vaspin ve visfatin düzeyleri	24
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunda serum lipit parametre değerleri	25
Tablo 4. Hasta grubunda serum vaspin düzeylerinin cinsiyet ile olan ilişkisi	26
Tablo 5. Hasta grubunda Doppler darlık derecesine göre Vaspin düzeyleri	26
Tablo 6. Hasta grubunda serum visfatin düzeylerinin cinsiyet ile olan ilişkisi	27
Tablo 7. Hasta grubunda Doppler darlık derecesine göre Visfatin düzeyleri	27

KISALTMALAR LİSTESİ

AF	: Atrial Fibrilasyon
ASA	: Anterior Serebral Arter
BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomoğrafi
COX	: Siklooksijenaz
CRP	: C Reaktif Protein
DM	: Diabetes Mellitus
ELAM	: Endotelyal Lökosit Adezyon Molekülü
GA	: Glutamat
GİA	: Gecici İskemik Atak
HT	: Hipertansiyon
ICAM	: Lökositler ve Plateletlerden İntrasellüler Adezyon Molekülü
İNOS	: İndüklenen Nitrik Oksit Sentaz
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
MI	: Myokardial İnfarktüs
MR	: Manyetik Rezonans
NAD	: Nikotinamid Adenin Dinükleotide
NAMTP	: Nikotinamid Fosforibozil Transferaz
NINDS	: National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NMDA	: N Metil D Aspartat
NMN	: Nikotinamid mononükleotid
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
OLETF	: Otsuka Long–Evans Tokushima Fatty
OSA	: Orta Serebral Arter
PSA	: Posterior Serebral Arter
SKA	: Serebral Kan Akımı
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
WHO	: World Health Organization

1. GİRİŞ

İnme (stroke) tüm dünyada da koroner kalp hastalığı ve kanserlerin ardından üçüncü sıklıkta gelen ölüm nedenidir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre inmenin insidansı 55–64 yaş arasında %0,17–0,36; 64–74 yaş arasında %0,5–0,9 ve 75 yaşın üstünde %0,14–0,19 olarak bulunmuştur (1). Mortalite oranı ise %13.5–24 olarak verilmektedir (2, 3).

Genellikle ileri yaşta görülen bu hastalığın prevalansı ortalama yaşam süresinin uzaması ile birlikte artmaktadır. Özellikle akut dönemde yüksek oranda ölüme yol açması ve hayatta kalanların önemli bir kısmının da ağır fonksiyon kaybına uğraması, uzun süre yardım ve bakım gerektirmesi serebrovasküler hastalıkların önemini arttırmaktadır. Risk faktörlerinin erken tanınması, bunların engellenmesi veya önleyici tedavisi, inme geçirme oranını azaltacak ve inme tedavisine yeni ufuklar katacaktır (4, 5).

Yağ dokusu kaynaklı adipositokinlerin ateroskleroza neden olduğu düşünülmektedir. Adipositokinler, damar duvarlarında endotelial hücreler, arterial düz kas hücreleri ve makrofajların fonksiyonlarını etkilemek suretiyle damar duvar homeostazisini etkileyebilirler. Vaspin yakın zamanda tanımlanmış bir adipositokin ailesi üyesidir.

Vaspin glikoz ve lipit metabolizmasında regülatuar rol oynayan önemli ve yeni bir adipositokindir. Vaspin serum konsantrasyonlarının, obezite ve yağ dağılımı ile ilgili testlerle korelasyon göstermesi, vaspinin obezite ilişkili ateroskleroza neden olmaya aday yeni bir molekül olduğunu düşündürmektedir (6).

Visfatin, son zamanlarda tanımlanan visseral adipoz dokunun ürünü olan bir adiponektindir (7). Visfatin seviyesi visseral yağ kitlesi ile orantılıdır. Obezitede visfatin seviyesinin arttığı tespit edilmiştir. Yüksek oranda yağ içerikli diyetle beslenenlerde normale göre iki kat arttığı bulunmuştur. Ayrıca diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar gibi vasküler ve iskemik hastalıklarda da seviyesinin arttığı gösterilmiştir (7).

Çalışmamızın amacı iskemik serebrovasküler hastalıkta plazma vaspin ve visfatin düzeylerinin tanısal olarak prediktif önemi olup olmadığını araştırmaktır.

1.1. Serebrovasküler Hastalıklar

1.1.1. Tanım

Serebral inme dünya ölüm istatistiklerine göre ölüm sebepleri arasında kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Nörolojik hastalıklar içinde en sık görülen hastalık grubunu oluşturur (8). Bilindiği gibi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) inmeyi “hızla gelişen serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna bağlı klinik bulgular olup, 24 saat veya daha uzun sürme veya ölüm gelişmesi” olarak tanımlamaktadır (9). Amerikan Nörolojik Bozukluklar ve İnme Ulusal Enstitüsü (National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)) serebrovasküler hastalığı “bir beyin bölgesinin, iskemi veya kanama sonucu kalıcı veya geçici olarak etkilenmesi ve /veya beyni ilgilendiren bir ya da daha fazla kan damarının primer patolojisi” olarak tanımlanmıştır (10).

1.2. İskemik İnme

1.2.1. Tanım

İskemik inme; beyni besleyen damarların çeşitli patolojik süreçler nedeniyle tıkanması veya daralması sonucu ortaya çıkan tablolara denir.

1.2.2. Epidemiyoloji

Batı ülkelerinde inmelerin %85'inin iskemik inme %15'inin hemorajik olduğu bildirilmektedir (11). Türkiye'de ülke genelini kapsayan inmeyle ilgili kapsamlı bir çalışma yoktur. 1996 yılında çok merkezli Türk strok çalışması sonuçlarına göre Türkiye'de nüfusa göre oranlandığında her yıl yeni 125.000 inme olgusu görüldüğü tahmin edilmektedir. Çok merkezli Türk strok çalışmasında olguların %71,2'si iskemik %28,8'i hemorajik bulunmuştur. İnmenin epidemiyolojisini araştırırken coğrafya ve toplumların kendine ait özellikleri (yaş, cinsiyet, ırk gibi) önem kazanmaktadır. Özellikle risk faktörlerinin giderilmesi, koruyucu tedavi yönünden büyük önem taşımaktadır. 2000 yılında Özdemir ve ark. (11) Türkiye'de inmenin risk faktörleri yönünden yaptıkları çalışma sonuçlarına göre inmeli olgularda en önde gelen risk faktörlerinden birinin hipertansiyon (HT) olduğu (infarktlarda %62.7, hemorajilerde %79.2) dikkati çekmektedir. Ülkemizde

hemorajik tip inmenin batı ülkelerine göre yüksek bulunması HT ile yeterli mücadele yapılamaması ile ilişkili olabilir (12).

Ülkeden ülkeye değişmekle birlikte; inmeden dolayı ölüm oranı 40–69 yaş arası erkeklerde 40–250/100.000 ve kadınlarda ise 20 –160/100.000’dir (12).

1.2.3. Fیزیopatoloji

Metabolik olarak vücuttaki en aktif organlardan biri olan beynin bu aktiviteyi sağlayabilmek için zengin bir kan akımına gereksinimi vardır. Normalde total kan volümünün %20’sini, glukozun %17’sini kullanan beyin akciğerler tarafından absorbe edilen oksijeninde %20 kadarını kullanmaktadır. Beyin total olarak dakikada 750-800 ml kan kullanıp 46 ml kadar oksijen tüketimi yapmaktadır. Serebral kan akımı (SKA) 100 gr beyin dokusu için ifade edilir ve normalde ortalama 50ml/dak’dır. Gri cevherde SKA ortalama 70-80ml/100gr/dak iken beyaz cevherde 30ml/100gr/dak’dır (13). Her iki karotis arter dakikada 350 cc, vertebrobaziler sistem ise 150-200cc kanı beyine taşır.

Birkaç dakikalık işlev bozukluğu sonucunda bile oksijen ve glikoz azalıp kritik seviyelere inebilir. Beyin dokusu bu maddeleri depolayamadığından ve metabolizması çok yüksek olduğundan serebral dolaşımında 6-10 saniyelik kritik düzeyde bir duraklama geriye dönüşümlü nöronal metabolik bozukluğa ve bilinç yitimine neden olur. Serebral dolaşımında 30 saniyelik bir kesilme beyin metabolizmasında değişikliğe yol açarken, 5 dakika sonra irreversibl beyin dokusu yıkımı ve serebral enfarktla sonlanabilecek anoksi başlar (4, 14).

Arterioller, oksijen ve karbondioksit kısmi basınçlarının değişikliklerine aşırı duyarlıdır. PaO2' nin ileri düzeyde düştüğünde ve PaCO2 arttığında arterioller genişler ve serebral kan akımı artar. PaCO2 azaldığında ve ekstrasellüler pH arttığında arterioller kasılır ve kan akımı azalır. PaO2 değişiklikleri karşıt etkilidir. Fokal serebral aktivite, ekstremitte hareketi olduğu zaman meydana gelmekte ve uygun bölgede metabolizma hızlanmaktadır, buna uygun olarak lokal kan akımı da artmaktadır. Bu kompensatuvar mekanizmalar serebrovasküler patolojilerde ortadan kalkmaktadır.

Kemoregülatuar faktörlerin dışında ateş, intrakranial basınç değişiklikleri, anestezik ajanlar ve vazoaaktif ilaçlar beyin kan akımını etkileyebilmektedir. Vücut ısısındaki her 1 derecelik düşüş serebral metabolizma hızında %6-7' lik bir azalma

ortaya çıkartmaktadır. Endoteldeki bozuklukların en sık nedeni aterosklerozdur. Aterosklerotik plakların başlangıcı, ilerlemesi ve olgunlaşması hakkında yeterince bilgi olmasına karşılık, uyuyan aterosklerotik plağı neyin tetikleyip semptomatik hale getirdiğı açık değildir (15).

Serebral iskemi, SKA'daki önemli oranda azalma sonucunda oluşmaktadır. SKA'da azalma kardiyak arrest, sinir dokularının kanlanması sağlayan serebral oklüzyonu veya uzamış hipotansiyon atakları sonrası görülebilmektedir. SKA'daki ağır veya uzamış azalmalar, oksijen ve glukozun taşınmasını bozarak toksik maddelerin yapımına neden olur. Sinir hücreleri alternatif enerji kaynaklarını depolayamadıklarından bu hemodinamik değişiklikler ATP gibi metabolitlerin azalmasına neden olur. Bu durum metabolik stres, enerji açığı, iyonik dengesizlik ve iskemik hasara neden olur. Ağır iskemi altındaki hücreler dakikalar içinde ölebilirler. Reperfüzyon ne kadar çabuk olursa metabolik bozukluk ve iyon dengesizliği o kadar çabuk düzelebilir ve hücre canlılığı devam eder (16).

Bir beyin damarında tıkanma oluştuğundan sonra beyinde bir dizi makroskopik ve mikroskopik değişiklikler meydana gelmektedir. Beyin kan akımının 30 saniye süreyle kesintiye uğraması ile beyin metabolizmasında değişimler başlar, bir dakika sonra nöronal fonksiyonlar durur. Beş dakika sonra anoksi, serebral infarkt ile sonuçlanacak olaylar zinciri başlar. İlk 24 saatte beyinde şişme, yumuşama ve akut nöronal nekroz başlar. Beyindeki su miktarı enerji yetersizliği ve ATP kaybı nedeniyle hızla yükselir ve ekstraselüler sıvı aralığı hacminde azalma olur. Bu sitotoksik ödemdir (17). Sitotoksik ödem inmeyi takip eden 24 ile 72. saatler arasında gelişmektedir. Bu saatler beyin herniasyon riskinin en yüksek olduğu zamanlardır. İkinci günden itibaren polimorf nüveli lökositler olay yerine gelir. Kan-beyin bariyeri bozulur, beyin ödemi gelişir. Bu vazojenik bir ödemdir (17). Vazojenik ödem ilk beş günde maksimuma ulaşır (15, 17). 3-5. günlerde beyaz cevherde reaktif aksonal şişme görülür. 5-7. günlerde nekroz alanı çevresinde makrofajlar görülmeye başlar ve 2-3. haftada infarkt alanında fagositozla görevli lipid yüklü makrofajlar ile gemistositik astrositler yer alır. 3 ay sonra ise nekrotik doku artıkları ile fibriler astrositlerin çevrelediği kistik kavite, infarkt alanının yerini alır (15, 17-19). Serebral kan akımı 100 gram beyin dokusu için 30-35 ml düzeyine geldiğinde ekstraselüler hidrojen iyon konsantrasyonunda artma olur (7). Membran

yetmezliği için eşik kan akımı değeri 100 gram beyin dokusu için 8 ml'dir. Bu eşik değerde ATP belirgin azalır. Hücree içinde kalsiyum, hücre dışında ise potasyum artışı olmakta ve hücrenel asidoz gelişir. Böylece serebral nekrozun histopatolojik bulguları geri dönüşümsüz olarak yerleşmektedir (17).

Beyin kan akımındaki azalmanın en fazla olduğu çekirdek (core) bölge dakikalar içinde geri dönüşümsüz olarak zedelenir. Bu bölgenin çevresinde kollateral damarlar tarafından kan akımı sağlanan ama fonksiyonel olarak iř görmeyen, fakat hala canlılığını ve biyokimyasal bütünlüklerini devam ettiren hücrelerin bulunduğu bölge 'penumbra' olarak adlandırılır (20). Penumbra anatomik bir alan değildir. İskeminin şiddetine ve süresine bağlı olarak infarktüse doğru ilerlerken dinamik sürecin yaşandığı bir bölgedir. Eğer reperfüzyon zamanında sağlanırsa bu bölge kurtulabilir (20).

Serebral iskemik dokuda oluşan biyokimyasal kaskadın birçok kademeleri vardır. Yapılan çalışmalarda nöron ölümüne yol açan başlıca dört fazın olduğu bildirilmiştir. Bu fazlarda rol oynayan majör mediatörler; intrasellüler sitozolik kalsiyumun kontrolsüz yükselişi, serbest radikallerin artışı ve asidoz durumunun ortaya çıkışıdır (15, 21).

Bu fazlar;

1. Eksitoksisite (dakikalar içinde)
2. Periinfarkt depolarizasyon (dakikalar, saatler içinde)
3. İnflamasyon (saatler, günler içinde)
4. Apoptoz, nekroz (günler içinde)

Glutamat Eksitotoksisitesi: Glutamat (GA) beyindeki en önemli eksitatör nörotransmitterdir. İskemi ile ilgili yapılan birçok deneysel araştırma, akut fazda dakikalar içinde oluşan bir GA nörotoksisitesinin varlığını göstermiştir (20). Beyinde iskemi ve birçok nörodejeneratif hastalıkta GA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu nöronal harabiyete ve nöron ölümüne yol açar. Bu duruma GA eksitotoksisitesi denmektedir (15, 21, 22).

Normal şartlarda GA'nın intrasellüler konsantrasyonu, ekstrasellüler konsantrasyonundan çok daha yüksektir ve bunu sağlayan GA taşıyıcı sisteminin aktivitesidir (21). GA ekstrasellüler mesafeden astrositler ve nöronlar içine GA

taşıyıcı sistemiyle sodyuma bağımlı olarak taşınır. İskemide ise dakikalar içinde ATP azalması ile birlikte oluşan nöronal membran depolarizasyonu GA taşıyıcı sistemini etkileyerek GA'nın ekstrasellüler konsantrasyonunun artmasına yol açtığı bildirilmiştir (23, 24). Ekstrasellüler GA artışı, N-metil D-aspartat (NMDA) ve non-NMDA reseptörlerinin aktivasyonuna yol açar. Eksitotoksiteden esas sorumlu olan NMDA reseptör aktivasyonudur. Normal şartlarda voltaja bağlı NMDA reseptör kanalı magnezyum ile bloke durumdadır. İskemi oluştuğunda ise bloke olan NMDA reseptör kanalı açılarak nöron içine Na^+ , Cl^- ve su girmesine sebep olur ve hücrede şişme meydana gelir. NMDA reseptör aktivasyonunun uzun sürmesi durumunda ise nöron içine Ca^{++} girişi başlar ve Ca^{++} 'a bağımlı enzimlerin aktive olmasına yol açarak gecikmiş hücre ölümüne neden olur. Bahsedilen bu mekanizmalardan dolayı GA toksisitesinin iskemik penumbra alanının infarkta dönüşmesinde rolü olduğu gösterilmiştir (21).

İskemi ile tetiklenen depolarizasyon NMDA reseptör aktivasyonu için uygun ortam hazırlarken, hücre ve doku asiditesi ise bu reseptörlerin aşırı aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (15, 25).

Peri-infarktüs depolarizasyonu: Kortikal yayılan depresyon, sağlam beyinde kortikal dokuya doğru ilerleyen, kendiliğinden artan elektrokimyasal dalgadır ve normal kanlanan beyinde hücre ölümüne neden olmamaktadır. Kortikal yayılan depresyon, sürekli hücre depolarizasyona, nöroelektriksel aktivitenin baskılanmasına, glutamat salınımının artmasına, membran iyon gradiyentinin kaybına neden olduğu bildirilmiştir (26). Peri-infarktüs depolarizasyonlar, kortikal yayılan depresyonun bütün özelliklerini taşıyan spontan depolarizasyon dalgalarıdır (26). Fokal inmeyi takiben penumbraya doğru çoğalır. İskemik beyinde tekrarlayan peri-infarktüs depolarizasyonlar artan iskemik hasar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (26). Penumbra da tekrarlayan depolarizasyon, Ca^{++} 'nın nöronlarda birikmesine neden olarak doku hasarına aracılık eder. İskemik çekirdekten potasyum ve eksitator aminoasitlerin salınımının, periinfarktüs depolarizasyonlara neden olabileceği düşünülmektedir (26).

İnflamasyon: Yapılan deneysel çalışmalar iskemik inmede zedelene beyin dokusunda saatler içinde inflamatuvar bir reaksiyonun tetiklendiğini ve bu durumun semptomların ortaya çıkışından sonraki günlerde de devam etmekte olduğunu

göstermiştir. İskemik dokunun lökositler tarafından infiltrasyonu ile mikroglia ve astrositlerden inflamatuvar cevabın önemli bir göstergesi olan sitokinler tümör nekroz faktör- α (TNF alfa), interlökin 1 (IL1a) açığa çıkar. Sitokinler endotel hücreleri, lökositler ve plateletlerden İntrasellüler adezyon molekülü (ICAM-1), Endotelyal lökosit adezyon molekülü (ELAM-1), selektin, integrin salınımını artırır (15). Bundan sonraki evrede ise;

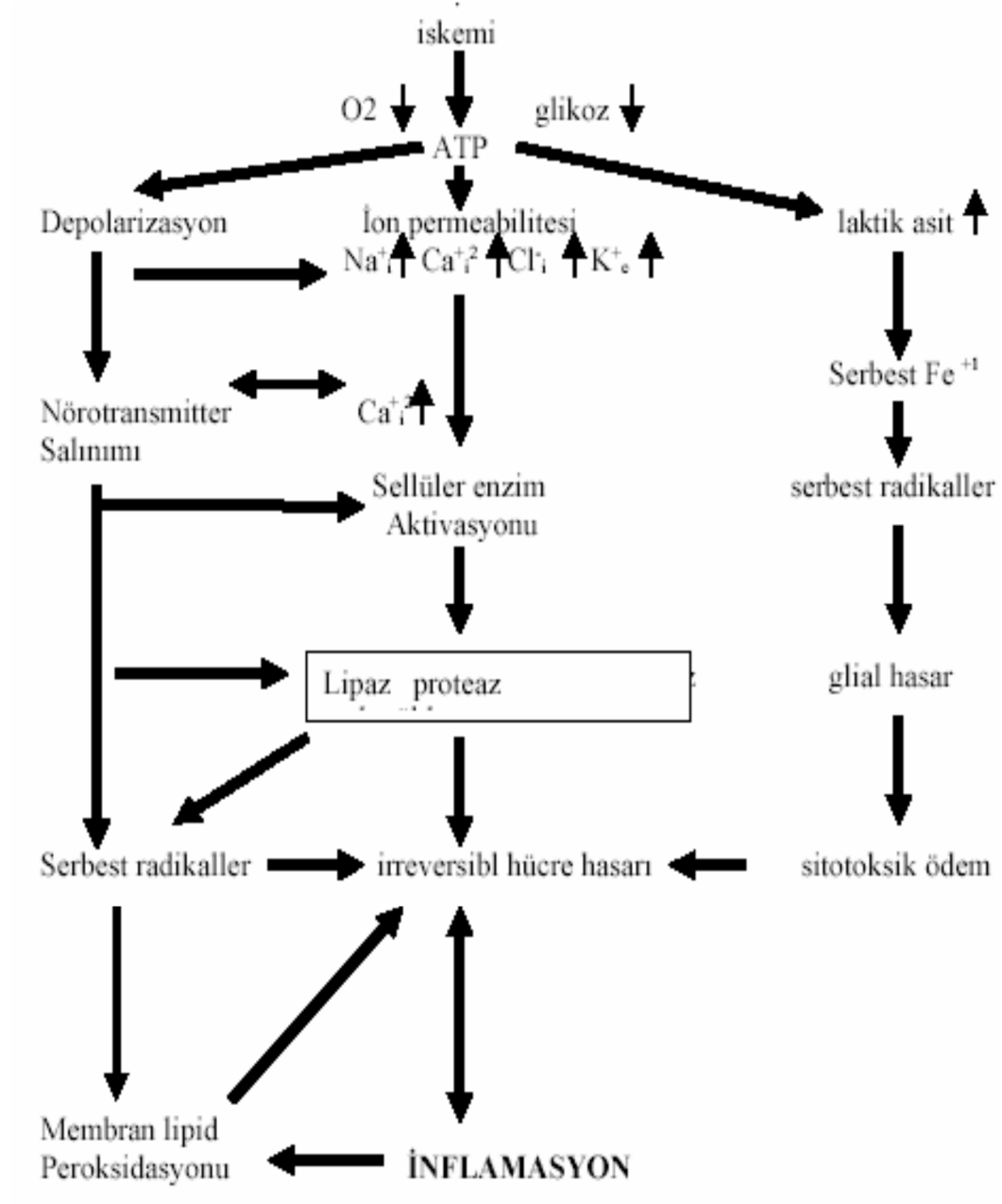
1- Endotele yapışan lökositlerin eritrosit akımını bloke ederek akım hızını yavaşlatması.

2- Aktive lökositlerden salınımı artan proinflamatuvar sitokinler, oksijen radikalleri ve proteazlar.

3- Lökositlerde fosfolipaz aktivasyonu ile lökotrienler, prostoglandinler, eikosanoidler ve platelet aktive edici faktörlerin yapımının artması iskemik doku harabiyetini daha da arttırarak nöron ölümüne neden olabilir.

Enflamatuvar hücreler nöronlar üzerinde oksijen serbest radikalleri oluşturarak ve indüklenen nitrik oksit sentaz (iNOS) ile siklooksijenaz (COX2) aktivasyonu sağlayarak direk olarak toksik etkiye neden olabilirler. iNOS fokal iskemi modellerinde iskemiden 12-48 saat sonra yükseldiği ve bu artışa NO ve peroksinitrit artışının eşlik ettiği gösterilmiştir. iNOS inhibitörlerinin ise deney hayvanlarında infarkt boyutunu küçülttüğü saptanmıştır. iNOS iskemik harabiyetin gecikmiş progresyonunda önemli bir faktördür.

Tablo 1. İskemik inmede inflamasyonun etki mekanizmaları (27).



1.2.4. Sınıflandırma

İskemik inmeli hasta grubunu alt tiplere ayırma konusunda halen bir fikir birliğine varılmamıştır. Yaygın olarak kullanılan sınıflandırmalar da hastaların değerlendirilmesi ve tedavi yöntemi için yol gösterse de her yönü ile yeterli olmaktan uzaktırlar. Bugün için en sık kullanılan etyolojiyi temel alan sınıflamadır. Etiyolojiyi temel alan sınıflandırmalardan en yaygın kullanılanı, klinik bulgularada yer veren 1993 yılında yayınlanan “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)” çalışmasında kullanılan sınıflandırmadır (28).

İskemik inmede TOAST sınıflandırması

1. Aterosklerotik enfarkt (Büyük damar hastalığı) ,
2. Kardiyembolik enfarkt
3. Laküner enfarkt (Küçük damar hastalığı)
4. Diğer belirlenen etyolojiler
5. Sebebi belirlenemeyenler (Kriptojenik)

1.2.4.1. Aterosklerotik İnfarkt (Büyük Damar Hastalığı)

Tüm iskemik inme hastalarının %14-40 kadarından sorumludur (29, 30). NINDS kriterlerine göre major intrakraniyal veya ekstrakraniyal serebral arterleri tutan aterosklerotik lezyonlara bağlı olarak ortaya çıkan serebral enfarkt olarak tanımlanır.

Geniş damarların birindeki aterosklerotik plak sonucunda progresif stenoz ile geniş arteriyel oklüzyon oluşabilir. Aterosklerotik plaklar karotis arter ve vertebrobaziler sistemin herhangi bir noktasında oluşabilir. Fakat en sık ana karotis arter bifurkasyonu ile eksternal ve internal karotis arterlerde görülür. Ayrıca orta ve ön serebral arterlerden ve vertebral arterlerden orijin alabilir (31).

Majör damarların oklüzyonu ya da şiddetli stenozu distal kısımda perfüzyon yetersizliği ve infarkt oluşturur. İnfarktın oluşumu kollateral akımla da ilgilidir.

Stenozun derecesi ve perfüzyonun azalması multipl faktörlere bağlıdır. Aterosklerotik stenoz ya da oklüzyon, embolik mekanizma üzerinden de serebral infarkta neden olabilir.

Bu durumda proksimalde yerleşmiş ateromatöz lezyondan çıkan emboli, diğer sağlıklı dalları oklüde ederek arteriyel ağacın daha distalinde lokalize olur. Embolik

fragman, stenoze ya da ülsere, etkilenmiş ekstrakraniyal arterlerden çıkabilir. Herhangi bir majör serebral arterin kökünde stenoz olabilir ayrıca oklüzyon internal karotid arterin gövdesinde de görülebilir ve bu durumlarda embolik fragman oluşturabilir. Hatta oklüde karotisin üstünde anterograd olarak trombüs gelişebilir.

1.2.4.2. Kardiyoembolik Enfarkt

Tüm inmelerin %20'sini oluşturur. Kalpten kaynaklanan embolilerdir (32). Kardiyoembolik inmeler genellikle ağır ve tekrarlama eğilimindedir (33). Non valvüler atriyal fibrilasyon, kardiyoembolik inmelerin %45'inden sorumlu tutulurken, %15'lik kısmından ise akut miyokard infarktüsü sorumludur (32).

1.2.4.3. Laküner infarktlar

Küçük damar oklüzyonu olarak da isimlendirilebilir. Tüm inme tiplerinin %25'ini oluşturur. Genellikle hipertansiyon veya diyabeti olan yaşlı hastalarda ortaya çıkmaktadır (32). Nöroradyolojik olarak 1,5 cm'den küçük, derin infarktların gözlenmesi tanı koydurur. Bazı olgularda görüntüleme yöntemleri negatif kalabilir. Laküner infarktlar asemptomatik olabilir. Bununla birlikte kortikal bulgu, görme alanı defektleri ve bilinç kaybı yapmadan pür motor inme, pür sensoriyal inme, ataksik hemiparezi, dizartri-beceriksiz el sendromu gibi klasik laküner sendromlara da yol açabilirler.

1.2.4.4. Diğer Belirlenen Etyolojiler

Santral sinir sisteminin primer ve sekonder vaskülitleri, subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati ile birlikte görülen otozomal dominant serebral arteriyopati, serebral amiloid anjiopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, konjenital damar hastalıkları, travma ve diseksiyon ile kan hastalıkları yer alır. Tüm iskemik inmelerin %5'inden daha azını oluştururlar (32).

1.2.4.5. Sebebi Belirlenemeyenler

Yeterince incelenemeyen veya ayrıntılı tetkiklere rağmen nedeni saptanamayan; ayrıca iki ya da daha fazla olası nedeni içinde bulunduran inmeler bu grupta yer alır (18).

1.2.4.6. İnmenin Risk Faktörleri

Akut İnme tedavisindeki önemli gelişmelere karşın, inmeye bağlı ölümler halen ölüm nedenleri arasında 3. sırada yer almakta ve inmeye bağlı sakatlıklar ise büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır (33). Bu durumda inme risk faktörlerinin epidemiyolojik çalışmalarla belirlenmesi ve önlenmesi önem kazanmaktadır. Risk faktörlerinin, relatif riskinin hesaplanmasının yanı sıra, bu faktörlerin toplumdaki prevalanslarının da bilinmesi, özellikle toplum sağlığı ve ülke ekonomisi açısından önemlidir. Bireysel olarak ele alındığında ise risk faktörlerinin başta yaş olmak üzere diğer risk faktörleri ile etkileşimleri, toplum sağlığı açısından da prevalansları göz önüne alınarak değerlendirilmelidir (33, 34).

1.2.4.7. Değiştirilemeyen risk faktörleri

Yaş ilerledikçe inme riskinin arttığı bilinmektedir. Yaş, inme için en kuvvetli belirleyici faktördür. 55 yaşından sonraki her on yılda bu risk iki kat artmaktadır. Ancak inme gençlerde de görülebilir ve sakatlık nedeni olabilir (29-31).

İnme insidansı erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmekle birlikte, kadınlarda inme nedenli ölüm hızı daha yüksektir (34).

Zencilerde, Çinlilerde ve Japonlarda inme insidansı, beyazlara göre daha yüksektir. İnme insidansındaki bu artış, bazı risk faktörlerinin o toplumda daha fazla olması ile açıklanamayacak kadar yüksek bulunmuştur (35, 36).

Aile öyküsünün risk faktörü oluşunda çeşitli etmenler rol oynamaktadır. Bunlar; benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı herediter özellikler olabilir. Monozigot ikizlerde inme riski, dizigot ikizlere göre daha yüksektir (37, 38).

1.2.4.8. Değiştirilebilen Risk Faktörleri

Hipertansiyon; inme için en kuvvetli ve en önemli düzeltilebilen risk faktörüdür (39). Hipertansiyonun, endotel disfonksiyonu meydana getirerek ve endotelin lipoproteinlere geçirgenliğini artırarak ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (17). On dört randomize çalışmanın metaanalizine göre diastolik kan basıncında 5-8 mm Hg'lık bir düşmenin, inme riskini %42 oranında azalttığı bildirilmiştir (40). İnme insidansı; hem sistolik hem diastolik hipertansiyonla artar. Diastolik basınç artışının eşlik etmediği izole sistolik hipertansiyon yaşlılarda önemli inme risklerinden biridir (19).

Kalp hastalıkları iskemik inme için önemli bir risk oluşturmaktadır. Özellikle atrial fibrilasyon, miyokard infarktüsü, koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, sol atrial hipertrofi ve mitral kapak prolapsusu iskemik inme riskini artıran başlıca kalp hastalıklarındandır. Ayrıca, erkeklerde iskemik kalp hastalığına eşlik eden sol ventrikül hipertrofisini gösteren EKG bulgusu da iskemik inme için majör bir risk faktörüdür (17-19, 27). Gençlerde en önemli emboliye neden kalp hastalıkları AF ile birlikte veya yalnız olarak görülen mitral stenozudur (17). Ayrıca kapak replasmanı yapılması ve hastalarda sık görülen infektif endokardit, atriyal septal anevrizma, patent foramen ovale, dilate kardiyomyopati ve AF ile birlikte olan mitral valv prolapsu da gençlerde inme etyolojisinde suçlanmaktadır (17, 21). Orta yaşta en sık emboli kaynağı MI'dır (27, 41). İleri yaşta ise en önemli emboli kaynağı non valvüler AF'dir (18, 27, 41).

Diabetes mellitusu olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında, iskemik inme görülme riskinin diabetiklerde iki ile dört kat artığı bildirilmiştir (17).

Fazla miktarda alkol alımının kan basıncını, kan trigliserit düzeyini, paroksizmal atrial fibrilasyon ve kardiyomyopatiyi artırarak inme riskini artırdığı, az miktarda alkol alımının ise inme için bir risk faktörü olmadığı hatta riski azaltabileceği bildirilmiştir (17-19, 27).

Sigara içenlerde iskemik inme riski içmeyenlere göre 2-3 kat artmaktadır (15, 17, 19, 27). Sigaranın kan fibrinojen konsantrasyonunu yükselttiği, trombosit agresyonunu kolaylaştırdığı ve hematokriti artırarak kan viskozitesini artırdığı gösterilmiştir (17, 18).

Geçici iskemik atak (GİA) daha sonra gelişebilecek olan inme için çok önemli bir risk faktörüdür. GİA geçirenlerde yıllık inme riski %1-15 olup, bu risk ilk yıl içinde en yüksektir (17, 19).

İnme ile yüksek kolestrol seviyesi arasındaki ilişki koroner arter hastalıklarındaki gibi net değildir. Fakat yükselmiş serum total kolestrol ile düşük dansiteli lipoprotein düzeyleri ateroskleroz ile korelesyon gösterdiği bildirilmiştir (15).

Çeşitli çalışmalarda karotis stenozu inme etyolojisinde sorumlu tutulmuştur (42). Stenozun derecesinin artması ile birlikte inme riski de paralel olarak artmaktadır. Eğer eşlik eden hipertansiyon, diabet veya koroner kalp hastalığı varsa

riskini daha fazla olduğu gör÷lmektedir (27). Karotis arter stenozu iskemik beyin hastalıklarının %20-30'undan sorumludur (43). Endarterektomi yapılan hastalarda, medikal tedavi görenlere göre 5 yıllık risk azalması % 5.9'dur (44).

Menapozal dönemde östrojen replasman tedavisi inme riskini ve mortalitesini azaltır. Doğurganlık çağındaki kadınlarda ise inme nadir görülür (27). Östrojen miktarı fazla olan oral kontraseptif preparatları kullanan 35 yaş üzerindeki kadınlarda, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara içimi de mevcutsa inme riski rölatif olarak artar (17, 27).

Homosisteinin vasküler düz kas hücreleri için güçlü bir mitojen olduğu gösterilmiştir (45). Bazı araştırmacılar hiperhomosisteineminin vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyonu indükleyerek ateroskerozu hızlandırdığını öne sürmüşlerdir (45). Serebrovasküler, koroner ve periferik arter hastalığı olan hastalarda hiperhomosisteinemi prevalansı %12-47 arasında değişmektedir (46, 47). Hiperhomosisteinemi ile ilişkili aterosklerotik yatkınlığın endotel disfonksiyonu, zedelenmesi ve bunu takip eden trombosit aktivasyonu ve trombüs formasyonuna bağlı olduğu deneysel olarak gösterilmiştir (45). Hiperhomosisteineminin iskemik inme ve trombotik olaylar için riski artırdığı gösterilmiştir (17, 27, 45).

Protein C, Protein S ve Antitrombin III gibi doğal antikoagülanların eksikliği ve bozuklukları ile hiperüriseminin inme riskini artırdıkları ileri sür÷lmektedir (3). Antitrombin III, trombinin ve diğerk pıhtılaşma faktörlerinin inhibitörüdür. Protein S, aktive protein C'nin enzimatik olmayan bir kofaktörü olarak hareket ederek, protein C'nin trombosit membranına bağlanmasını kolaylaştırır (17, 27).

Antifosfolipid antikorları 50 yaşından daha genç hastalarda GİA ve inme riskini artıran diğerk bir risk faktörüdür (17). Antifosfolipidler belirli fosfolipidlere karşı oluşan poliklonal antikorlardır. Sağlıklı kişilerde antifosfolipid antikorlarının prevalansı %0-2 arasındadır. Ancak iskemik inmeli genç hastalar arasında prevalans yüksektir (17).

Sistemik inflamasyonun göstergesi olan C-reaktif protein (CRP) akut faz reaktanı olup inme, koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı gibi aterosklerotik hastalıklarda yeni bir plazma belirteçidir. CRP, inflamasyona cevabın bir parçası olarak karaciğerde sentezlenir (48).

Plazma fibrinojen düzeyi ile kan viskozitesindeki artış ve hemoglobin ile hematokrit konsantrasyonlarındaki artış iskemik inme için risk belirteçleri olabilir (17). Plazma fibrinojen düzeyinin yükselmesi serebral infarkt gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Kan viskozitesindeki artış ile platelet agregasyonu hızlanır, trombus oluşumu kolaylaşır ve serebral iskemik meydana gelir (17).

1.2.4.9. Lezyon patolojisi lokalizasyonu ve oluş mekanizmasına göre sınıflama

İnme etiyojisine yönelik ilk dönemlerde yapılan sınıflamalar genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmıştır. Sonraları nöroradyoloji, kardiyoji, hematoloji ve biyokimya alanlarında ortaya çıkan gelişmiş teknolojik cihazların kullanımı ve bu alanlardaki bilgilerin artmasıyla sınıflamalar yeniden düzenlenmiştir. Bu sınıflamalar, lezyonun patolojisi, lokalizasyonu ve oluş mekanizması gibi özellikler kullanılarak yapılmıştır (18).

Arter ve venlerdeki değişiklikler ile ortaya çıkan serebral anormalliklerin nedenleri:

- 1- Aterosklerotik trombozis
- 2- Geçici iskemik atak
- 3- Embolizm
- 4- Hipertansif hemoraji
- 5- Rüptüre olmuş veya olmamış sakküler anevrizma veya arteriovenöz malformasyon
- 6- Arteritis
 - a- Meningovasküler sifiliz, piyojenik ve tüberküloz menenjitte sekonder arteritis, diğer nadir enfektif tipler (tifüs, şistozomiazis, malarya, mukormikozis vs.)
 - b- Bağ doku hastalıkları (poliarteritis nodoza, lupus eritamatozus), nekrotizan arteritis, wegner arteritisi, temporal arteritis, Takayasu hastalığı, aortanın granümatöz veya dev hücreli anjitis

7- Serebral trombofilebitis: kulak, paranazal sinüs ile yüz enfeksiyonlarına sekonder gelişenler, menenjit ve subdural ampiyem ile birlikte olanlar, postpartum,

postoperatif, kalp yetmezliği, hematolojik hastalıklar (polisitemi, orak hücreli anemi) sonucu gelişenler.

8- Hematolojik bozukluklar: Pıhtılaşma faktör bozuklukları, polisitemi, orak hücreli anemi, trombotik trombositopenik purpura, trombositozis, intravasküler lenfoma vs.

9- Karotid ve baziller arterin travma ve diseksiyonları

10- Amiloid anjopati

11- Aortik anevrizma diseksiyonu

12- Arteriyografi komplikasyonları

13- Persistan defisitli komplike migren

14- Sınıflandırılmayan tipler;

a- Fibromüsküler displazi

b- Karotis arter, orta serebral veya vertebrobaziller arterin fokal diseksiyonları ile birlikte

c- Kapalı kafa travmasında izah edilemeyen orta serebral arter infarktı ve rüptüre olmamış sakküler anevrizmanın basıları

15- Çocuklarda ve genç erişkinlerde belirlenemeyen nedenler, moyamoya hastalığı ve diğerleri.

1.2.5. Klinik

Ülkemizde ve dünyada serebrovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde büyük gelişmeler kaydedilmektedir. Akut inmeli hastaya yaklaşımın en önemli basamaklarından biri, beyinde oluşan lezyona bağlı olarak gelişen semptom ve bulguların iyi bir şekilde belirlenmesidir. Akut iskemik inmeli hastada ilk adım iskemik ve hemorajik inmeyi birbirinden ayırmaktır. Akut inmeyle başvuran hastaya, erken dönemde klinik tanıya en çok yardımcı olan inceleme, bilgisayarlı beyin tomografi (BBT) yöntemidir. Geçici iskemik atak (GİA) , periferik arteriyel hastalık, hiperlipidemi ve atriyal fibrilasyon gibi nedenlere, önceden tanı konulur ve gerekli tedavileri yapılırsa iskemik inmenin ortaya çıkma riski azalır (17, 18, 25).

Akut iskemik inmede etkin tedaviyle, inmeden dolayı ortaya çıkacak zararın en aza indirilebilmesi için erken topografik ve etyolojik tanı önemlidir. Bilinen tipik nörolojik sendromlara rastlanamayabileceğinden hastada afazi veya motor bozukluğun paternine, göz hareketlerinin özelliklerine mutlaka bakılmalıdır. Sistemik embolizasyonlara bağlı olarak infarktların hem karotis hemde vertebrobaziller sistemde gelişebileceği gösterilmiştir (mikst infarktlar, %3-5) (17, 18, 27).

1.2.5.1. Karotis Alanı İnfarktı

Karotisin tam tıkanmasında aynı hemisferde yaklaşık %80 oranında infarkt bildirilmiştir. Karotis interna tıkanmaları sonucunda iki mekanizma ile serebral fonksiyon bozukluğu ortaya çıkabilir. Birincisi, tıkanan yerden kalkan tromboemboli orta veya ön serebral arterlerde tıkanmanın ortaya çıkabilmesidir. İkincisi, karotis internada oluşan tıkanma sebebiyle distal perfüzyon yetersizliği sonucu watershed (border-zone) infarktların oluşmasıdır (17, 27). Etkilenen hemisfere göre klinik tablo değişkenlik gösterir. Nörolojik bozukluklar geçici veya kalıcı olabilir. Klinik olarak kontralateral hemiparezi-hemipleji, ipsilateral görme kaybı görülür. Nörolojik tabloya hemihipoestezi, homonim hemianopsi, afazi ve agnoziler eşlik edebilir. Amorozis fugaks, santral retinal arter tıkanması ve iskemik optik nöropati gibi oftalmolojik bulgular da sık görülür. Bazen ciddi karotis darlıklarında aynı tarafta hem monoküler görme kaybı hemde hemisferik bulgular ortaya çıkar (optiko-serebral sendrom) (21, 25, 27, 49).

1.2.5.2. Orta Serebral Arter (OSA) Tıkanması

Bu alandaki infarktlar, tam kökünden tıkanma (ana dal oklüzyonu) , derin perforan arterlerin (lentikülostriat arterler) tıkanması, kortikal dallarının tıkanması veya uç (medullar) dallarının tıkanması şeklinde dört ana guruba ayrılarak incelenebilir. Ana dal oklüzyonu aterosklerotik veya embolik kaynaklıdır. Kollateral dolaşım olmadığı takdirde geniş bir alanda infarkt gelişir. Ana dal oklüzyonunda kontralateral motor ve duyusal defisit, hemianopsi gibi görme alanı kayıpları, dominant hemisfer tutulumunda global afazi, nondominant hemisferde ise ihmal ve dikkat azalması gibi majör bozukluklar oluşur. Lateral lentikülostriat arter tıkanması da genellikle motor ağırlıklı olup, yüzü ve tüm ekstremiteleri hemen hemen eşit tutan

bir hemipareziye neden olur. Lezyon solda ise subkortikal tipte afazi, sağda ise sol uzaysal dikkat bozukluğu, söndürme fenomeni (aynı anda iki taraftan verilen görsel, işitsel, dokunsal uyarılardan birini algılama bozukluğu) gibi bulgular ortaya çıkar. Sağ veya sol OSA dallarına göre değişik sendromlar ortaya çıkabilir. Bunlar;

- a. Sol anterior pariyetal arter infarktı varsa duyuşsal bulgular,
- b. Sol temporal veya temporooksipital arter alanında infarkt varsa Wernicke afazisi, izole veya birlikte sağ hemianopsi,
- c. Sol presantral arter infarktı varsa, transkortikal motor afazi ve sağ proksimal ekstremite parezisi ve Luria'nın premotor sendromu (bir hareketten diğer bir motor harekete geçişte zorluk) görülür (18, 25, 27).

1.2.5.3. Anterior Serebral Arter (ASA) Tıkanması

Anterior serebral arter distal tıkanmalarında parasantral lob tutulmasına bağlı olarak kontralateral bacak distalinde belirgin olan motor güç kaybı görülür. Bacağın proksimali primer sensorimotor korteksde temsil edildiği için fazla etkilenmez. Eğer infarkt konveksiteye doğru yayılırsa, kolda da güç kaybı, hafif duyu bozuklukları, üriner inkontinans, yakalama refleksi ve frontal rijidite (gegenhalten) görülebilir. İnfarkt Heubner arteri alanına doğru yayılırsa, kapsüla interna'nın ön bacağı tutulacağından yüz ve kolda motor kusur meydana gelebilir. İnfarkt alanı korpus kallosumun anterioruna uzanırsa taktıl anomi, solda ideomotor apraksi ve agrafi, spleniuma doğru yayılırsa pür aleksi görülebilir (21).

Bilateral ASA infarktları görülürse; mutlaka anterior kommunikan arterde lokalize bir anevrizma araştırılmalıdır. Bu durumda hastada uyanıklık kusuru, akinetik mutizm, anksiyete, ajitasyon, solda anomi, agrafi ve aleksi, vizüel ve taktıl ihmal ile konuşma bozuklukları şeklinde ağır klinik tablolar gözlenebilir. Bu hastalarda barsak ve mesane sfinkterlerinin kortikal kontrolü de ortadan kalkabilir. Mesial frontal lob veya korpus kallozum hasarlarında yabancı el sendromu denilen elin istemsiz ve yabancı hareketleri tarzında bir bozukluğu ortaya çıkar (21, 27, 49).

1.2.5.4. Posterior Serebral Arter (PSA) Tıkanması

Posterior Serebral Arterin unilateral oklüzyonunda hem derin, hem de süperfisiyal alan tutulduğunda kontralateral hemihipoestezi, hemipleji, hemianopsi ve

davranış değişiklikleri, horner sendromu ve kontralateral hiperhidrozis kliniği ortaya çıkar. Bu son iki belirti talamus ve hipotalamusunda tutulduğunu gösterir. Çoğunlukla baziller bifurkasyonda tromboemboli veya kardiyak arrest sonrası gelişen bilateral PSA infarktlarında kortikal körlük gelişir. Hasta görmediğinin farkında değildir. Oksipital korteksteki görme alanları hariç diğer optik sistem yolları normaldir. Direk ve indirekt ışık refleksinin alındığı bu tabloya Anton sendromu adı verilir (21). Oksipital korteksin etkilenmesinden dolayı hemianopsiler, görsel agnozi, renkler (akromatopsia) ve hareketler (akinetopsi) ile mesafeyi ve biçimleri algılamada bozukluk gibi kompleks görme alanı defisitleri ortaya çıkabilir (18, 25).

1.2.5.5. Serebellar Arter Tıkanmaları

Posterior inferior serebellar arterin tıkanması ile Wallenberg sendromu (lateral medullar sendrom) gelişir. Bu sendrom ipsilateral Horner sendromuna, yüzde ağrı ve ısı duyu kaybına, vokal kordlar, farinks ve palatal arklarda güçsüzlüğe neden olur. Ayrıca, serebellar atakside gözlenmektedir. Lezyonun karşısındaki vücut yarısında dokunma ve ısı duyu kaybı saptanır (17, 25, 27).

Anterior inferior serebellar arter sendromunda; ipsilateral trigeminal duysal kayıp, nükleer fasiyal paralizi ve horner sendromu, serebellar ataksi, dizartri, tinnitus, vertigo ortaya çıkar. Bununla birlikte bazı durumlarda hemiparezide olabilir (17, 25, 27).

Superior serebellar arter, serebellar hemisferlerin üstü ile süperior serebellar pedünkülü besler. Bu arterin tıkanmasında ipsilateral horner sendromu, ekstremitate ataksisi ve tremoru, kontralateral spinotalamik duysal kayıp, santral tip fasiyal paralizi ile birlikte bazende 4. kranial sinir paralizisi görülebilir (17, 25, 27, 49).

1.2.5.6. Baziller Arter Tıkanmaları

Baziller arterlerin tamamen tıkanması ölümcül olabilir. Ancak rekanalizasyon oluştuğunda veya karotis sisteminden retrograd akım ile arteriel beslenme sağlandığında minör defisitler bırakan sekelleri ile hastalar yaşamlarını sürdürebilirler. Bu durum oldukça nadir görülür. Baziller arterin orta hat delici arterlerinin tıkanması genellikle klasik laküner sendromlarının ortaya çıkmasına yol açar. Ventral pontin bölge lezyonlarında kilitlenme sendromları ortaya çıkar. Rostral baziller arterin tıkanmasında ise baziller tepe sendromu gelişir. Burada rostral beyin

sapının bilateral iskemisinden dolayı, pupil yanıtlarında bozukluk, vertikal bakışın supranükleer paralizisi, pitoz veya göz kapağı retraksiyonu, uyku bozuklukları, halüsinasyonlar, istemsiz hareketler ve amneziler saptanabilir (17, 25, 27).

1.2.6.Vaspin

Vaspin (visseral adipoz tissue-derived serpin) glikoz ve lipit metabolizmasında regülatuar rol oynayan önemli ve yeni bir adipositokindir. Vaspinin serpinlerin bir üyesi olduğu düşünülmektedir (50). Vaspin yakın zamanda tanımlanmış olan bir serin proteaz ailesi üyesidir ve Otsuka Long–Evans Tokushima Fatty (OLETF) sıçanlarda, obezite ve insülin plazma konsantrasyonları pik seviyeye ulaştığı zaman visseral adipoz dokuda eksprese edildiği bilinmektedir (51).

Vücut yağ dokusunun azalması ve diabetin kötüleşmesi ile serum vaspin ekspresiyonu azalmaktadır (52). İnsülin ve proglitazon tedavisi ile vaspin seviyeleri normalize edilebilmektedir (51). Yakın zamandaki çalışmalar göstermiştir ki obez kişilerin yağ dokusunda human vaspin yağ mRNA ekspresiyonu yağ deposuna spesifiktir ve obezitede serum konsantrasyonları yükselmektedir (6, 52). Obez hastalarda adipokinlerini de içeren yağ dokusu kaynaklı faktörlerin prematür ve hızlanmış ateroskleroza katılımcı olabileceği ileri sürülmüştür (53). Artmış visseral yağ dokusu kitlesi daha yüksek insülin rezistansı, tip 2 DM ve KVS riski prevalansı ile ilişkili bulunmuştur (54-56). Yağ dokusu kaynaklı faktörlerden vaspinin visseral yağlanma ile ateroskleroz arasındaki ilişki de önemli bir katılımcı faktör olabileceği düşünülmüştür (51). Vaspin, abdominal obesite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi geliştirdiğinden dolayı, human metabolik sendrom için önemli bir model olarak kabul edilen (OLETF) ratların visseral yağ dokusundan izole edilmiştir (57). Vaspin mRNA ekspresiyonunun subkutan yağ dokusuna göre karşılaştırıldığında insan visseral yağ dokusunda daha fazla olduğu saptanmıştır (52). Vaspin serum konsantrasyonlarının obezite ve yağ dağılımı ile ilgili testlerle korelasyon göstermesinden dolayı vaspinin obezite ilişkili ateroskleroza katılımcı olmaya yeni bir aday olarak düşünülmesine neden olmaktadır (6).

1.2.7.Visfatin

Visfatin ilk olarak 2004 yılında Fukuhara ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup adiponektin ailesinin en yeni üyelerindedir. 52 kilodalton

ağırlığındadır ve 491 aminoasit tarafından genetik olarak kodlanır. Büyük bir kısmı visseral yağ dokusundan salınmaktadır. Visfatin ayrıca adipoz doku dışında kemik iliği, iskelet kasları ve karaciğerde de sentezlenebilmektedir. Aslında visfatin ilk olarak Pre-B koloni arttırıcı faktör (Pre-B cell colony-enhancing factor; PBEF) olarak tanımlanmıştır. Visfatin preadipositlerin matür adipositlere dönüşümü sırasında belirgin olarak artar. Adipositlerden trigliserit birikimini ve glikozdan trigliserit yapımını arttırır (58-60).

Tip 2 diabetes mellitusta visfatin seviyesi yüksek, gestasyonel diabetes mellitusta ise visfatin seviyesi düşük tespit edilmiştir. Yemek yedikten sonra insülin seviyesinin düşmemesine karşın visfatin seviyesinin değişmediği gözlenmiştir. Visfatin infüzyonu kan şekerini akut olarak düşürür. Fakat serum insülin seviyesini değiştirmez. Böylece visfatinin direk hipoglisemi etkisi olduğu, ancak insülin sekresyonunu etkilemediği gösterilmiştir (58, 61, 62).

Visfatinin adipositlerden salınımı glikoz artışının süresine ve yüksekliğine bağlıdır. Bu sebeple visfatin konsantrasyonu hiperglisemiye uzun süre maruz kalmış kişilerden önemli derecede farklı olması beklenmektedir. Visseral yağ doku ile ilişkisine ek olarak visfatinin glikoz homeostazında bir belirteç olduğu söylenebilir (63).

Visfatinin aynı zamanda bir enflamatuvar belirteç olarak da dikkat çekmektedir. Akut ya da kronik inflamasyonda serum seviyesinde artış izlenmiştir. İnflamasyon sürecinde üretimi artarak tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), IL-1, IL-6, IL-10 gibi sitokinlerin salınımı arttırmaktadır (64).

Visfatin, insülin benzeri etkisi olan bir proteindir. İnsülin direncini azaltır. İnsülin reseptörüne insülinin bağlandığı yerden başka bir yere bağlanarak işlevini yapar (58, 65). Visfatin salınımı, glikoz homeostazını etkileyen hormon ve sitokinler tarafından düzenlenmektedir (66, 67). Bu görüş tip 2 DM hastalarında ve obezlerde visfatin ekspresyonu ve salınımının arttığını gösteren yapılan çalışmalar ile desteklenmiştir (68, 69). Bu hastalarda sağlam kişilere göre visfatin anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Visfatinin sentezinin obeziteyle upregüle olup olmadığı hala tartışmalıdır. Bazı veriler visfatinin vücut ağırlığındaki artışla ve metabolik sendrom gelişimiyle ilişkili olduğuna işaret ederken bazıları ise metabolik sendromla visfatin arasında bir ilişki kuramamıştır (58, 70).

Visfatin ayrıca, nikotinamid ve ATP'den nikotinamid mononükleotid (NMN) yapımını sağlayan nikotinamid fosforibozil transferaz (NAMPT) olarak da bilinir. Plazmada bulunan NMN, lenfositler ve diğer hücrelerin üzerinde bulunan CD38, NADH pirofosfataz ve diğer ekstraselüler emzimler ile nikotinamid adenin dinükleotide (NAD) dönüştürülür. NAD, ksantin oksiredüktaz ve diğer ekstraselüler dehidrogenazlar aracılığı ile NADH'a indirgenir. NADH, endotelial hücreler, monositler, makrofajlar, nöronal plasma membranları ve diğer hücrelerde bulunan bir ektoenzim olan NADH oksidazın substratıdır. Kanda lökositler üzerinde yerleşmiş olan ve aktivitesi yaşlanma ile beraber artan bir NADH oksidaz bulunmaktadır. NADH oksidaz endotelial hücrelerdeki en büyük süperoksit kaynağıdır. A β 'da NADH oksidaz etkinliği gösterir ve ekstraselüler NADH'dan oksijen radikalleri oluşturur. Visfatin aynı zamanda NAD biyosentezindeki sınırlayıcı enzimdir. Visfatin (PBEF ya da NAMPT); nikotinamid'de NAD oluşumunu ilk adımını katalize eden bir NAMPT enzimidir (58).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Kliniğine akut iskemik inme tablosuyla ilk 48 saat içinde müracaat eden, iskemik inme tanısı konulup yatırılan, takip edilen 50 hasta alındı. Kontrol grubu ise geçirilmiş serebrovasküler hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet bakımından hasta grubu ile uyumlu 50 sağlıklı gönüllü bireyden oluşturuldu. Çalışma için “Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırma Etik Komitesi”nden onay alındı (Sayı: 21 27/01/2011).

Akut iskemik inme tanısı en az iki nörolog tarafından, 24 saatten uzun süren akut fokal nörolojik defisiti olan ve bu nörolojik defisite yol açabilecek serebrovasküler hastalıktan başka bir sebep bulunmayan hastalarda, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve/veya kraniyal magnetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi nöroradyolojik görüntülemeyi de içeren tam bir nörolojik değerlendirmeyle konuldu.

Hastaların öyküleri alınarak özgeçmişlerinde, hipertansiyon, DM, sigara içimi ve dislipidemi gibi kesinleşmiş risk faktörlerinin olup olmadığı, kullandığı ilaçlar sorgulandı. Bütün hastalarda fizik muayene ve nörolojik muayene, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, EKG çekimi, elektrolit düzeyleri ve lipid profili, BBT, kraniyal MRG ve diffüzyon MRG ile karotis-vertebral arter doppler incelemesi yapıldı.

Nörolojik bulguları 24 saat içinde düzelen hastalar, klinik ve nöroradyolojik değerlendirme ile hemorajik serebrovasküler hastalık tanısı alan hastalar ve daha önce iskemik inme geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Atrial fibrilasyon, ileri derecede kalp yetmezliği ve kalp kapak hastalığı gibi kardiyoembolizme neden olabilecek kalp hastalığı, malin hipertansiyonu, cushing sendromu veya konjenital sendromlardan herhangi birisine ikincil obezitesi olanlar, SSS vaskülit, konjenital damar hastalığı, travma, diseksiyon, serebral venöz trombozlu hastalar, tiroid ve böbrek disfonksiyonu, karaciğer yetmezliği olan hastalar ile lokal ve sistemik enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bilinci açık olan hastanın kendisine, bilinci açık olmayan hastanın yakınına ve kontrol grubuna çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı onayları alındı ve çalışmaya dahil edildi.

Akut iskemik inme tanısı alıp hastaneye yatırılan hastaların ilk 48 saat içinde serum vaspin ve visfatin düzeylerini değerlendirmek amacıyla 5 cc. venöz kan örnekleri alındı. Kanlar 1500xg'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar her hasta için iki ayrı ependorf tüpüne konularak ve tekrarlanan dondurma- çözme işlemlerinden kaçınılarak analiz yapılincaya kadar -20 derecede saklandı. Aynı işlem kontrol grubu için seçilen vakalara da uygulandı.

Serum visfatin düzeyleri AdipobioTech marka Human Visfatin ELISA kiti (Adipo Bioscience, Inc. Santa Clara, CA 95051, USA) , serum vaspin düzeyleri ise AdipobioTech marka Human Visceral Adipose Tissue-derived Serine Protease Inhibitor (VASPIN) ELISA kiti (Adipo Bioscience, Inc. Santa Clara, CA 95051, USA) kullanılarak kit içeriğine uygun olarak çalışıldı. Hasta ve sağlıklı kişilerden işlemler yapılmadan önce hasta bilgilendirilmiş gönüllü olur formu istendi.

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 12.0 paket programı ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmada Student t testi, parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde ise Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Bu testler için $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

2.1. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizlerde SPSS 12.0 istatistik programı kullanıldı. Sonuçlar \pm standart sapma olarak verildi. Gruplar arası parametrik verilerin karşılaştırılmasında student t testi, katagorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı. Parametrik verilerin dağılımının normalliği Kolmogorov Smirnow testi ile değerlendirildi. Normal dağılım özelliği sergilemeyen parametreler için (visfatin, vaspin) istatistiksel analizler öncesi logaritmik dönüşümler uygulandı. Korelasyonlar Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. İki den fazla grub arasındaki non parametrik verilerin farklılığı Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde 0.05'den küçük p değeri istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya; serebrovasküler olay tanısı alan 50 hasta ile kontrol grubunu oluşturan 50 sağlıklı birey olmak üzere 100 kişi alınmıştır.

İnme hastalarının 28'i erkek (%56), 22'si kadın (%44) olarak belirlendi. Kontrol grubu ise 25'i erkek (%50), 25'i kadın (%50) olarak belirlendi. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir cinsiyet farkı saptanmadı.

Hasta grubunun yaş ortalaması $69,58 \pm 12,21$ (28–97) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $67,06 \pm 10,19$ (30–88) yıl idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0,05$).

Serum Vaspin Düzeyleri

Ortalama serum vaspin düzeyleri; stroklu grupta $164,73 \pm 153,76$ ng/mL, kontrol grubunda ise $116,21 \pm 34,60$ ng/mL olarak bulundu. Serum vaspin düzeyleri, stroklu grupta kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaştı ($p < 0,05$) (Tablo 2).

Serum Visfatin Düzeyleri

Ortalama serum visfatin düzeyleri; stroklu grupta $5,18 \pm 9,16$ ng/mL, kontrol grubunda ise $1,97 \pm 0,96$ ng/mL olarak bulundu. Serum visfatin düzeyleri, stroklu grupta kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaştı ($p < 0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda serum vaspin ve visfatin düzeyleri

	Hasta (n=50)	Kontrol (n=50)	p
Vaspin (ng/mL*)	$164,73 \pm 153,76$	$116,21 \pm 34,60$	$p < 0,05$
Visfatin (ng/mL*)	$5,18 \pm 9,16$	$1,97 \pm 0,96$	$p < 0,05$

*Normal dağılım özelliği sergilemediği için istatistiksel analizler öncesi logaritmik dönüşümler uygulandı.

Serum Lipit Parametrelerinin Düzeyleri

Serum total kolesterol düzeyleri; stroklu grupta $201,82 \pm 46,28$ mg/dL, kontrol grubunda ise $187,78 \pm 33,95$ mg/dL olarak tespit edildi. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Serum LDL kolesterol düzeyleri; stroklu grupta 124,58±27,37 mg/dL, kontrol grubunda ise 119,44±28,76 mg/dL olarak bulundu. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 3).

Serum HDL kolesterol düzeyleri; stroklu grupta 51,86±12,36 mg/dL, kontrol grubunda ise 45,18±9,10 mg/dL olarak tespit edildi. Serum HDL kolesterol düzeyi stroklu grupta daha yüksek bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 3).

Serum VLDL kolesterol düzeyleri; stroklu grupta 22,18±11,43 mg/dL, kontrol grubunda ise 29,08±15,32 mg/dL olarak tespit edildi. Serum VLDL kolesterol düzeyleri kontrol grubunda daha yüksek bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 3).

Serum Trigliserit düzeyleri; stroklu grupta 112,74±56,60 mg/dL, kontrol grubunda ise 155,20±75,11 mg/dL olarak tespit edildi. Serum Trigliserit düzeyleri kontrol grubunda daha yüksek tespit edildi. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunda serum lipit parametre değerleri

Serum lipit değerleri (mg/dL)	N	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
Total kolesterol	50	201,82±46,28	187,78±33,95	>0.05
LDL kolesterol	50	124,58±27,37	119,44±28,76	>0.05
HDL kolesterol	50	51,86±12,36	45,18±9,10	<0.05
VLDL kolesterol	50	22,18±11,43	29,08±15,32	<0.05
Trigliserit	50	112,74±56,60	155,20±75,11	<0.05

Hasta Özelliklerine Göre Serum Vaspin Düzeyleri

Hasta grubunda serum vaspin düzeylerinin cinsiyet ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde erkeklerde ortalama değeri 163,53±165,77 ng/mL, kadınlarda 166,26±140,81 ng/mL idi. Erkek ve kadın serum vaspin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta grubunda serum vaspin düzeylerinin cinsiyet ile olan ilişkisi

Cinsiyet	N	vaspin (ng/mL)	p
Erkek	28	163,53±165,77	>0, 05
Kadın	22	166,26±140,81	

Hasta grubununun Doppler USG’de tespit edilen karotis stenozu derecesi ile (%0-50, %50-70, %70 üstü darlıklarda) serum vaspin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta grubunda Doppler darlık derecesine göre Vaspin düzeyleri

Dopler darlık derecesi	N	Vaspin (ng/ml)	p
%0-50 darlık	44	171,53±162,88	>0, 05
%50-70 darlık	3	121,54±2,90	
%70 üstü darlık	3	108,08±14,58	

Hasta grubunda lipit parametreleri ile serum vaspin düzeyi karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p>0.05$).

Serum total kolesterol düzeyleri; stroklu grupta 201,82±46,28 mg/dL olarak tespit edildi. Hasta total kolesterol düzeyleri ile serum vaspin düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki gözlenmediği tespit edildi ($p>0.05$).

Serum LDL kolesterol düzeyleri; stroklu grupta 124,58±27,37 mg/dL olarak bulundu. Hasta LDL kolesterol düzeyleri ile serum vaspin düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p>0.05$).

Serum HDL kolesterol düzeyleri; stroklu grupta 51,86±12,36 mg/dL olarak tespit edildi. Hasta HDL kolesterol düzeyleri ile serum vaspin düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p>0.05$).

Serum VLDL kolesterol düzeyleri; stroklu grupta 22,18±11,43 mg/dL olarak tespit edildi. Hasta VLDL kolesterol düzeyleri ile serum vaspin düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$).

Serum Trigliserit düzeyleri; stroklu grupta 112,74±56,60 mg/dL olarak tespit edildi. Hasta Trigliserit düzeyleri ile serum vaspin düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$).

Hasta Özelliklerine Göre Serum Visfatin Düzeyleri

Hasta grubunda serum visfatin düzeylerinin cinsiyet ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde erkeklerde ortalama değeri $6,19 \pm 11,90$ ng/mL, kadınlarda $3,99 \pm 3,70$ ng/mL idi. Erkek ve kadın cinsiyet açısından serum visfatin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta grubunda serum visfatin düzeylerinin cinsiyet ile olan ilişkisi

Cinsiyet	N	Visfatin (ng/mL)	p
Erkek	28	$6,19 \pm 11,90$	$> 0,05$
Kadın	22	$3,99 \pm 3,70$	

Hasta grubununun Doppler USG’de tespit edilen karotis stenozu derecesi ile (%0-50, %50-70, %70 üstü darlıklarda) serum visfatin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ($p > 0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta grubunda Doppler darlık derecesine göre Visfatin düzeyleri

Dopler darlık derecesi	N	Visfatin (ng/mL)	p
%0-50 darlık	44	$5,23 \pm 9,72$	$> 0,05$
%50-70 darlık	3	$5,17 \pm 4,62$	
%70 üstü darlık	3	$4,55 \pm 2,58$	

Hasta grubunda lipit parametreleri ile serum visfatin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p > 0,05$).

Serum total kolesterol düzeyleri; stroklu grupta $201,82 \pm 46,28$ mg/dL olarak tespit edildi. Hasta total kolesterol düzeyleri ile serum visfatin düzeyinin istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki gözlenmediği tespit edildi ($p > 0,05$).

Serum LDL kolesterol düzeyleri; stroklu grupta $124,58 \pm 27,37$ mg/dL olarak bulundu. Hasta LDL kolesterol düzeyleri ile serum visfatin düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki gözlenmediği tespit edildi ($p > 0,05$).

Serum HDL kolesterol düzeyleri; stroklu grupta $51,86 \pm 12,36$ mg/dL olarak tespit edildi. Hasta HDL kolesterol düzeyleri ile serum visfatin düzeyinin istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki göstermediği tespit edildi ($p > 0,05$).

Serum VLDL kolesterol düzeyleri; stroklu grupta $22,18 \pm 11,43$ mg/dL olarak tespit edildi. Hasta VLDL kolesterol düzeyleri ile serum visfatin düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki göstermediği tespit edildi ($p > 0,05$).

Serum Trigliserit düzeyleri; stroklu grupta $112,74 \pm 56,60$ mg/dL olarak tespit edildi. Hasta Trigliserit düzeyleri ile serum visfatin düzeyi arasında bir ilişki gözlenmedi ($p > 0.05$).

4. TARTIŞMA

İnme erişkinlerde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. İnme geçirip de yaşayanların yarısından fazlası günlük aktivitelerinde başkasına bağımlı hale geldiğinden erişkinlerde uzun dönem nörolojik sakatlığın en sık nedenidir (71). İnmeden dolayı her yıl 666/milyon kişi ölmektedir. Bu oran inmeyi batı toplumlarında iskemik kalp hastalığı ve kanserden sonra üçüncü ana ölüm nedeni yapmaktadır (72, 73).

Beyin damar hastalığının hem kişi hem de toplum üzerindeki zararının önlenmesi için risk faktörlerinin bilinmesi ve bunlarla mücadele yapılması önemlidir. Son yıllarda hem ülkemizde hem de diğer ülkelerde risk faktörlerinin tanımlanması ve önlenmesi için çalışmalar yapılmaktadır.

İskemik inmelerin en önemli nedeni aterotrombotik olaylardır (18, 74). Ateroskleroz inflamatuvar bir hastalık olup sistemik inflamasyonun, ateroskleroz gelişiminin her safhasında rol oynadığı ispatlanmıştır. Ateroskleroz büyük ve orta çaplı arterleri tutan endotelial disfonksiyon ve damar duvarı intima tabakasında lipid ve inflamatuvar hücre birikimi ile karakterize, kompleks bir fenomendir. Dolaşımdaki monositler damar duvarına göç etmekte ve endotelial hasara yol açabilecek çok sayıda sitokin ve büyüme faktörünün salınımına yol açmaktadır. Endotel hasarlanması sonucunda inflamatuvar süreç aktif hale gelmektedir (75). Ateroskleroz uzun bir asemptomatik dönem boyunca ilerlemekte olup varlığının ilk belirtisi sıklıkla inme ile miyokard infarktüsü gibi akut bir olaydır (5, 18).

Ateroskleroz gelişimiyle ilgili birçok risk faktörü tanımlanmış olup son yıllardaki çalışmalarda ateroskleroz gelişiminde bilinen klasik risk faktörleri dışında bazı etmenlerin de rol oynayabileceğine dair kanıtlar artmaya başlamıştır. Bugün için otörler, toplumsal maliyeti düşürmede ve olası mortalite ile morbiditeyi azaltmada hastalığın tedavisinden çok oluşmadan önlenmesi konusunda hemfikirdirler. Hastalığın önlenmesinde risk faktörlerinin tanımlanması ilk basamaktır. İskemik inme için tanımlanan risk faktörlerinden değiştirilebilir olanların tespiti ve düzeltilmesi sağaltıcı ve koruyucu hekimlik açısından önem taşımaktadır (5, 18, 76).

Özellikle adipoz doku tarafından salgılanan ve birçok işlevi yeni anlaşılmaya başlanan, fizyolojik olarak aktif polipeptidlerden olan vaspin son zamanlarda adından sıkça söz ettiren adipositokinlerdendir (54).

Bazı çalışmalarda adipokinlerin aterosklerotik plaklarda da salındığı, lokal ve endokrin etkilerini aterosklerotik lezyonlar üzerinde gösterdikleri bulunmuştur (77, 78). Ateroskleroz arteryal duvarda ekstrasellüler matriks ve aktive düz kas hücre yüzeyinde lipitlerin birikmesi sonucu aterosklerotik plak oluşumuyla karakterize ilerleyici inflamatuvar bir hastalıktır. Bu aterosklerotik plaklar koroner arter hastalığı, geçici iskemik atak ve strok gibi iskemik vasküler hastalıkların oluşumuna katkıda bulunmaktadır (79-81). İskemik inmelere aterosklerozun rolü %27-43 arasında değişmektedir (74).

Aust ve ark. (82) tarafından yapılan bir çalışmada karotis arter stenozu ile serum vaspin konsantrasyonu arasında bir ilişki bulunmamış olmakla birlikte düşük serum vaspin konsantrasyonunun, karotik arter stenozlu hastalarda yakın zamanda geçirilen iskemik olayla korele olduğu gösterilmiştir. Bu bulgulardan serum vaspin düzeylerinin ateroskleroza neden olabileceği çıkarımı yapılamamasına rağmen vaspin ile kan basıncı arasındaki negatif ilişki göz önünde bulundurulduğunda vaspinin hipertansiyon üzerinden koroner arter hastalığı ve serebral inme ile ilişkilendirilebileceği söylenebilir. Ancak serum vaspin düzeyi ile kan basıncı arasındaki ilişkide hangisinin belirleyici olduğu konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bizim çalışmamızda hasta grubunda serum vaspin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptanmış olup, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaşmıştır. Hasta grubundaki karotis stenoz düzeyi ile serum vaspin düzeyi arasında ise istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.

Adiponektinlerin serum düzeyleri ile cinsiyet arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Youn ve ark. (6) geliştirdikleri Eliza yöntemi ile serum vaspin düzeylerinin erkek ve kadınlar arasında farklılık gösterdiğini rapor etmişlerdir. Seeger ve ark. (83) serum vaspin seviyesi ile cinsiyetin hem kronik hemodiyaliz hastalarında hem de kontrol grubunda kadın cinsiyette daha yüksek olduğunu ve cinsiyetin serum vaspin seviyesi için bağımsız bir prediktör faktör olabileceğini belirtmişlerdir. Cinsiyete bağımlı düzenlemenin aynı zamanda adiponektin ve leptin için de söz konusu olduğu bildirilmiştir (83-85). Cinsiyet farkının androjenlerin bu iki adipokin

üzerindeki inhibitör etkisine bağlı olabileceği düşünülmektedir (44, 86, 87). Kukla ve ark. (88) yaptığı çalışmada Hepatit C'li hastalarda serum vaspin seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda azalmış fakat inflamatuvar aktivite ile ilişkisi bulunmadığını tespit etmişler ve cinsiyet ile serum vaspin düzeyi arasında ilişki bulamamışlardır. Bizim yaptığımız çalışma da Kukla ve ark.'nın çalışmasıyla paralellik göstermiş olup serum vaspin seviyesi cinsiyetler arası anlamlı farklılık göstermemiştir.

Adiponektinlerin fiziksel aktivite ile ilişkisi olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Youn ve ark. (6) serum vaspin konsantrasyonlarının zayıf kişilerde ve uzun süre fiziksel aktivite yapan yarış sporcularında daha düşük olduğunu, ancak fiziksel aktivite programı ile ilişkili ağırlık kaybı durumunda vaspin serum konsantrasyonlarının artmış olduğunu göstermişlerdir. Yazarlar bu paradox durumu serum vaspin konsantrasyonunun istirahat durumu ve egzersiz sonrası farklı biçimde düzenlendiği şeklinde açıklamışlardır. Bu diğer adiponektinler için de geçerlidir. Obezite gelişiminde ve metabolik bozukluklarda vaspinin rolünün sebep mi yoksa koruyucu mu olduğu bilinmemektedir.

Literatürde serum vaspin ve visfatin düzeyleri ile obezite, diyabet ve kardiovasküler olaylar arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte serebrovasküler hastalıklar ile vaspin ve visfatin arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Serebrovasküler hastalıkların önemli risk faktörlerinden biri olan diyabette serum vaspin seviyelerinin azaldığı ve insülin ve proglitazon tedavisi ile vaspin seviyelerinin normalize edilebildiği gösterilmiştir (51). Obez kişilerin yağ dokusunda human vaspin yağ mRNA ekspresyonunun yağ deposuna spesifik olduğu ve obezitede serum konsantrasyonlarının yükseldiği bildirilmiştir (52). Obez hastalarda adipokinlerini de içeren yağ dokusu kaynaklı faktörlerin prematür ve hızlanmış ateroskleroza katılımcı olabileceği ileri sürülmüştür (53). Artmış visseral yağ dokusu kitlesi, yüksek insülin rezistansı, tip 2 diyabet ve kardiovasküler hastalık riski arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (54-56). Aynı zamanda yağ dokusu kaynaklı faktörlerden vaspinin visseral yağlanma ile ateroskleroz arasındaki ilişkide önemli bir katılımcı faktör olabileceği düşünülmüştür (54). Vaspin serum konsantrasyonlarının obezite ve yağ dağılımı ile ilgili testlerle korelasyon göstermesi, vaspinin obezite ilişkili ateroskleroza katılımcı olmaya yeni

bir aday olarak düşünülmesine neden olmaktadır (6) . Ancak obezite gelişiminde ve metabolik bozukluklarda vaspinin nedensel veya koruyucu etkisi bilinmemektedir. Hida ve ark. (51) tarafından yapılan çalışmada rekombinan vaspın uygulamasının insülin duyarlılığını ve glikoz toleransını düzelttiği ve diyet indüklü obez farelerde insülin direncini başlatabilen gen ekspresyonunu geri çevirdiği gösterilmiştir. Vaspinin yükselmiş serum konsantrasyonları obezite ve bozulmuş insülin duyarlılığı ile ilişkilendirilmişken tip 2 diabetin bu ilişkiyi bozduğu rapor edilmiştir (6). İnsanlarda serum vaspın seviyeleri, insülin duyarlılığı ve glikoz metabolizması markırları arasında nasıl bir ilişki olduğu bilinmemektedir (50). Gülçelik ve ark. (89) serum vaspın seviyelerinin diyabetik kadınlarda insülin direnci ile ilişkili olduğunu bulmuşlar ve serum vaspın seviyelerinin HbA1C ile pozitif korele olduğunu göstermişlerdir. İyi glisemik kontrolün sağlandığı hastalarda serum vaspın seviyeleri kötü kontrol edilen gruba göre daha düşük bulunmuştur. Yine bu çalışmada nöropati, retinopati veya nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonları olan hastalarda mikrovasküler komplikasyonları olmayanlara göre serum vaspın seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hasta gurubunda diyabetik hastalar da bulunmakla birlikte çalışma parametreleri arasına hasta sayılarının yetersiz olması nedeni ile diyabet ayrı bir çalışma parametresi olarak alınmamıştır. Ancak diyabetli olan ve olmayan hastalar arasında serum vaspın ve visfatin düzeyleri açısından belirgin bir farklılık olmadığını gözlemledik.

Visfatin son zamanlarda tanımlanan ve ağırlıklı olarak visseral yağ dokudan salgılanan yeni bir adipokindir. İnsülinomimetik etkili olup adipogenezisi kolaylaştırmaktadır (61). Ayrıca visfatinin inflamasyon ve immün cevapta da rol alabileceği düşünülmektedir. Nötrofillerin sağ kalımını arttırdığı inflamatuvar sitokinlerin salınımını stimüle ettiğini gösteren çalışmalar yer almaktadır (90, 91). Visfatinin de lipid yüklü makrofajdan zengin bölgelerde lokalize olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda atreosklerotik lezyonlarda arttığı bildirilmiştir (92). Ayrıca visfatinin glikoz homeostazı üzerine etkisi nedeniyle aterogenez ile indirekt olarak ilişkili olarak bulunmuştur (58).

Visfatin son zamanlarda tanımlanan ve ağırlıklı olarak visseral yağ dokudan salgılanan bir adipokindir. Cilt altı yağ dokusuna kıyasla çok daha fazla miktarda visseral yağ dokusunda bulunur. Bazı çalışmalar bu proteinin bazı hastalıklarda farklı

plasma seviyelerinde salındığını göstermişlerdir. Bu sayede insülinomimetik etkili olup adipogenezisi kolaylaştırmaktadır (61). Ayrıca visfatinin inflamasyon ve immün cevapta da rol alabileceği düşünülmektedir. Bu proteinin ekspresyonu arttığı için insanlarda karotis ve koroner arter aterosklerozunda makrofajlarda gösterilebilmiştir. Visfatin plasma düzeyleri ile vasküler endotelial fonksiyon arasında negatif bir ilişki vardır ve visfatinin plak stabilizasyonunu bozma yönünde bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Nötrofillerin sağ kalımını arttırdığı inflamatuvar sitokinlerin salınımını stimüle ettiğini gösteren çalışmalar da yer almaktadır (91). Visfatinin de lipit yüklü makrofajdan zengin bölgelerde lokalize olduğu gözlenmiştir. Daha önceleri nikotinamid fosforiboziltransferaz olarak bilinen visfatinin enzimatik etkisinden bağımsız olarak immün yanıtta sitokin gibi rol oynadığını bilinmektedir. Aynı zamanda aterosklerotik lezyonlarda arttığı bildirilmiştir (92). Bu sayede endotelial disfonksiyonu indükler. Ayrıca visfatinin glikoz homeostazı üzerine etkisi nedeniyle aterogenez ile indirekt olarak ilişkisi olduğu bulunmuştur (58). Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda visfatin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmıştır. Ancak hasta grubunda serum visfatin düzeyi ile doppler USG'de tespit edilen karotis darlık derecesi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Doppler USG rapor sonuçlarına göre %50 den daha az darlık gösteren karotis stenozlu iskemik inmeli hastalarımızın istatistiksel karşılaştırma yaptığımız %50 den daha fazla darlık gösteren karotis stenozlu iskemik inmeli hastalarımızdan sayıca daha fazla olması yani, gruplar arası dağılımın normal olmaması ile açıklanabilir.

Akut serebral iskemide serum visfatin düzeyini değerlendiren birkaç çalışma mevcuttur. Bazı çalışmalarda akut inme geçiren hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede serum visfatin düzeyleri düşük olarak tespit edilmiştir. Ayrıca inmeli hastaların giriş anında alınan serum visfatin düzeyi ile 5. günde alınan serum visfatin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur (93). Lu ve ark. (94) Çin'de yaptıkları çalışmada ise iskemik inmeli hastalarda kontrol grubuna göre visfatin düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda visfatin düzeyi kontrol gruba göre yüksek saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmıştır. Visfatinin cinsiyet ile ilişkisi inceleyen Chen ve ark. (69) kadın ve erkek arasında

serum visfatin kan düzeyi arasında anlamlı bir farklılık saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmada olduğu gibi cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

Akut dönem iskemik serebrovasküler hastalıkta serum vaspin ve visfatin düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yaptığımız bu çalışmada hasta grubunda serum vaspin ve visfatin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlılık düzeylerine ulaştığını gözledik. Karotis arter stenoz düzeyi ile serum vaspin ve visfatin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit etmedik. Yine çalışma grubunun lipid parametreleri ile vaspin ve visfatin düzeyleri arasında bir ilişki olduğunu gözlemlemedik. Bu çalışma akut iskemik serebrovasküler hastalık gelişim riski açısından serum vaspin ve visfatin düzeylerini prediktif birer faktör olarak kullanılabileceğini düşündürmekle birlikte daha büyük hasta grupları ile yapılacak klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5. KAYNAKLAR

1. Kumral E, Balkır K. İnme epidemiyolojisi. Balkan S (ed). Serebrovasküler Hastalıklar. 2. Baskı, İstanbul: Güneş Kitabevi, 2002; 38-47.
2. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2008 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: 25–146.
3. Oğul E. Beyin damar hastalıkları. *Klinik Nöroloji* 2002; 1: 1–27.
4. Adams RD, Victor M, Ropper HA. Principles Of Neurology. Cerebrovascular diseases. 6th ed. New York: Mc Grawhill, 1997; 34: 777-873
5. Kumral K, Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Lakuner inmeler ve infarktlar. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1993; 72: 440-446.
6. Youn BS, Kloting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song ES, et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 372-377.
7. Matsuzawa Y. White adipose tissue and cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 637–647.
8. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992; 339: 342-344.
9. Cerebrovasculer Disorders. A clinical and research clasification. WHO Ofset Publ 1978: 43-44.
10. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of Cerebrovascular Diseases III. *Stroke* 1990; 21: 637-676.
11. Özdemir G. Türkiyede beyin damar hastalıkları için major risk faktörleri: Türk çok merkezli strok çalışması. *Türk BDH Derg* 2000; 2: 31-35.
12. Malmgren R, Warlow C, Bamford J, Sandercock P. Geographical and secular trends in stroke incidence. *Lancet* 1987; 2: 1196 –1201.
13. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia-the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723-725.

14. Brian JE. carbon dioxide and the cerebral circulation. *Anesthesiology* 1998; 88: 1365-1386
15. Warlov CP, Dennis MS, Van Gijn J, Sandercock PAG, Bamford JM, Wardlow JM. *Stroke: a practical guide to management*. Second Edition. Oxford: Blackwell Science, 2001:188-200.
16. Bramlett HM, Dietrich WD. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24: 133-150.
17. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. *Neurology in Clinical Practice*. Third Edition, Boston: Butterworth-Heinemann 2000: 1125-1166.
18. Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar*. 1. Baskı, Ankara: Öncü Basımevi, 2002: 3-31.
19. LP. *Vascular Diseases*. Merritt's Neurology. Tenth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000: 217-256.
20. Yemişçi M, Gürer G, Dalkara T. İskemik inmede gelişen fizyopatolojik olaylar. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2004; 2: 22-30.
21. Oğul E. *Beyin Damar Hastalıkları*. Klinik Nöroloji. 1.Baskı, İstanbul: Motif Basım, 2002: 1-28.
22. Victor M, Ropper AH, *Cerebrovascular Diseases*. Adams and Victor's Principles of Neurology. Seventh Edition, Newyork: McGraw-Hill, 2001: 821-924.
23. Adams RD, Victor M, Ropper AH. *Principles of Neurology*. Cerebrovascular Disease 6 th Edition, Mc Graw Hill Co, 1997: 777-873.
24. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Özdemir Ö, Gücüyener D. Türkiye'de beyin damar hastalıkları için majör risk faktörleri. Türk çok merkezli stroke çalışması. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2000; 6: 31-35.
25. Kumral E. *Akut İskemik İnme*. İstanbul: Akal Ofset, 2001: 1-68.
26. Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology* 2008; 55: 310-318.

27. Kumral K, Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Serebral dolaşımın fizyolojisi ve fizyopatolojisi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1993; 3: 25-27.
28. Davis PA, Clarke WR, Bendixen BH. Silent cerebral infarction in Patients enrolled in the TOAST study. Neurology 1996; 46: 942-948.
29. Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R. Stroke incidence among white, black, and hispanic residents of an urban community. Am J Epidemiol 1998; 147: 259-268.
30. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP. Risk factors panel, American Heart Association Prevention Conference IV. Stroke 1997; 28: 1507-1517.
31. Brown RD, Whisnant JP, Sicks RD. Stroke incidence, prevalence and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, Through 1989. Stroke 1996; 27: 373-380.
32. Utku U, Çelik Y. İnmede etioloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Balkan S (Ed). Serebrovasküler Hastalıklar. 2. Baskı, Güneş Kitabevi, 2005: 57-71.
33. Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. Lancet Neurol 2003; 2: 177-188.
34. Amarenco P. The spectrum of cerebellar infarction. Neurol 1991; 41: 973-979.
35. Friday G, Lai SM, Alter M. Stroke in the Leigh Valley: racial/ethnic differences. Neurology 1989; 39: 1165-1168.
36. He J, Klag MJ, Wu Z. Stroke in the peoples Republic of China: 1. geographic variation in incidence and risk factors. Stroke 1995; 26: 2222-2227.
37. Alberts MJ. Genetic aspects of cerebrovascular disease. Stroke 1991; 22: 276-280.
38. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA. Familial aggregation of Stroke. The Framingham Study. Stroke 1993; 24: 1366-1371.
39. Kumral E. İnme epidemiyolojisi. Balkan S (ed). Serebrovasküler Hastalıklar. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005: 39-56.
40. Collins R, Peto R, Macmahon S, Herbert P, Fiebach N, Eberlein K. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Short term reduction in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827 -38.

41. Kutluk K. İskemik inme. 2. Baskı, İzmir: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 37-38.
42. Zuber M, Mass JL. Epidemiologie des accidents vasculaires cerebreux. Rev Neurol 1992; 148: 245-255.
43. Kumral E, Kumral K. İnme risk faktorleri. Noropsikiyatri Arşivi 1985; 28: 55-58.
44. Phatouros CC, Higashida RT, Malek AM, Meyers PM, Lempert TE, Dowd CF, et al. Carotid artery stent placement for atherosclerotic disease: rationale, technique, and current status. Radiology 2000; 217: 26-41.
45. Welch GN, Loscalzo J. Mechanisms of disease: homocysteine and atherothrombosis. N Engl J Med 1998; 338: 1042-1050.
46. Bushnell CD, Goldstein LB. Homocysteine testing in patients with acute ischemic. Stroke Neurology 2002; 59: 1541-1546.
47. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. Lancet 1999; 354: 407-413.
48. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient attack: the Framingham study. Stroke 2001; 32: 2575-2579.
49. Gilroy J. Cerebrovascular Disease. Basic Neurology. Third Edition, New York: McGraw-Hill, 2000: 225-277.
50. Li Q, Chen R, Moriya J, Yamakawa J, Sumino H, Kanda T, et al. A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin) , and obesity. J Int Med Res 2008; 36: 625-629.
51. Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. Proc Natl Acad 2005; 102: 10610-10615.
52. Kloting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schon MR, et al. Vaspın gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. Biochem Biophys Res Commun 2006; 339: 430-436.

53. Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 996-1003.
54. Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991; 14: 1132-1143.
55. Frayn KN. Visceral fat and insulin resistance-causative or correlative? *Br J Nutr* 2000; 83: 71-77.
56. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697-738.
57. Kawano K, Hirashima T, Mori S, Saitoh Y, Kurosumi M, Natori T. Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications. Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) strain. *Diabetes* 1992; 41: 1422-1428.
58. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426-430.
59. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med* 2005; 11: 344-347.
60. Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R, et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia* 2006; 49: 744-747.
61. Dogru T, Sonmez A, Tasci I, Bozoglu E, Yilmaz MI, Genc H, et al. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 24-29.
62. Kowalska I, Straczkowski M, Nikolajuk A, Adamska A, Karczewska-Kupczewska M, Otziomek E, et al. Serum visfatin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2007; 22: 1824-1829.
63. Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, Luger A, Wolzt M. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia* 2006; 49: 1909-1914.

64. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theuri M, Niederegger H, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; 178: 1748–1758.
65. Guzik TJ, Mangalat D, Korbust R. Adipocytokines-novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 505–528.
66. Kralisch S, Klein J, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, et al. Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes. *J Endocrinol* 2005; 185: 1–8.
67. Kralisch S, Klein J, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, et al. Interleukin-6 is a negative regulator of visfatin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289: 586–590.
68. Berndt J, Klöting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005; 54: 2911–2916.
69. Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JC, Huang HF, Shin SJ, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 295–299.
70. Klöting N, Klöting I. Visfatin: gene expression in isolated adipocytes and sequence analysis in obese WOKW rats compared with lean control rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 332: 1070–1072.
71. Wolfe CDA. The impact of stroke. *Br Med Bull* 2000; 56: 275-286.
72. Hatano S. Experience from a multicenter stroke register: a preliminary report. *Bulletin of the World Health Organization* 1999; 54: 541-553
73. Hankey GJ. Stroke. How large a public health problem, and how can the neurologist help? *Arch Neurol* 1999; 56: 748-754.
74. Bogousslavsky J, Van Mele G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1998; 19: 1083-1092.

75. Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, Kastelein JJ, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 2004; 109: 15-19.
76. Biler J, Love BB. Ischemic cerebrovascular disease. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds). *Neurology in Clinical Practice*. Third Edition, Boston: Butterworth-Heinemann, 2000: 1125-1166.
77. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006; 86: 515–581.
78. Wu ZH, Zhao SP. Adipocyte: a potential target for the treatment of atherosclerosis. *Med Hypotheses* 2006; 67: 82–86.
79. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 2001; 104: 503–516.
80. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685–1695.
81. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96: 939–949.
82. Aust G, Richter O, Rohm S, Kerner C, Hauss J, Kloting N. Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis. *Atherosclerosis* 2009; 204: 262-266.
83. Seeger J, Ziegelmeier M, Bachmann A, Lossner U, Kratzsch J, Bluher M, et al. Serum levels of the adipokine vaspin in relation to metabolic and renal parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 247-251.
84. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51: 2734-2741.
85. Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV, Klein S, Smith CH, Landt M. Radioimmunoassay of leptin in human plasma. *Clin Chem* 1996; 42: 942-946.
86. Kapoor D, Clarke S, Stanworth R, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement therapy on adipocytokines and C-reactive protein in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 595-602.

87. Tsou PL, Jiang YD, Chang CC, Wei JN, Sung FC, Lin CC, et al. Sex-related differences between adiponectin and insulin resistance in schoolchildren. *Diabetes Care* 2004; 27: 308-313.
88. Kukla M, Zwirska-Korczala K, Gabriel A, Waluga M, Warakomska I, Szczygiel B, et al. Chemerin, vaspin and insulin resistance in chronic hepatitis C *J Viral Hepat* 2009; 17: 661-667.
89. Gulcelik NE, Karakaya J, Gedik A, Umsan A, Gurlek A. Serum vaspin levels in type 2 diabetic women in relation to microvascular complications. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 65-70.
90. Jia SH, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein OD. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest* 2004; 113: 1318–1327.
91. Ognjanovic S, Bryant-Greenwood GD. Pre-B-cell colony-enhancing factor, a novel cytokine of human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1051–1058.
92. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, Lin TH, Hsieh CC, Chiu CC, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes* 2008; 32: 268–274.
93. Yalçın F. Serebrovasküler Hastalıklarda Visfatinin Rolü. Uzmanlık Tezi, Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Bölümü, 2009.
94. Lu LF, Yang SS, Wang CP, Hung WC, Yu TH, Chiu CA, et al. Elevated visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor plasma concentration in ischemic Stroke *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009; 18: 354-359.

6. ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Mersin`de doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Mersin`de tamamladım. 1992 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım ve 2000 yılında aynı fakülteden mezun oldum. 2008 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavıyla Fırat Üniversitesi Nöroloji ABD`nda araştırma görevlisi olarak çalıştım. 2008 Nisan`da Tıpta Uzmanlık Sınavıyla başladığım Fırat Üniversitesi Nöroloji ABD`da ki uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim. Orta derecede İngilizce bilmekteyim.